

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LUCAS FORMIGHIERI

COMPARAÇÃO DAS SEQUÊNCIAS *DOUBLE INVERSION RECOVERY (DIR)* - 3D
E *FLUID ATTENUATED INVERSION RECOVERY (FLAIR)* - 3D EM UM APARELHO
DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE 3 TESLA NA DETECÇÃO DE LESÕES
CORTICAIS EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA

CURITIBA

2016

LUCAS FORMIGHIERI

COMPARAÇÃO DAS SEQUÊNCIAS *DOUBLE INVERSION RECOVERY (DIR)* - 3D
E *FLUID ATTENUATED INVERSION RECOVERY (FLAIR)* - 3D EM UM APARELHO
DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE 3 TESLA NA DETECÇÃO DE LESÕES
CORTICAIS EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA

Dissertação apresentada como requisito
parcial à obtenção do grau de Mestre em
Medicina Interna, no Programa de Pós-
Graduação em Medicina Interna e
Ciências da Saúde da Universidade
Federal do Paraná.

Orientador: Dr. Dante Luiz Escuissato
Coorientador: Dr. Arnolfo de Carvalho
Neto

CURITIBA

2016

Ata da Reunião Extraordinária do Colegiado do Programa de
Pós-Graduação em Medicina Interna realizada nos termos da
Resolução da UFPR-Resolução nº 65/09 - CEPE

Aos quatro dias do mês de março do ano de dois mil e dezesseis, no horário das oito horas e trinta minutos no Auditório do Departamento de Clínica Médica no 11º andar do Prédio Central do HC/UFPR, teve início a avaliação da dissertação de conclusão de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, do aluno concluinte LUCAS FORMIGHIERI. Intitulada: "COMPARAÇÃO DAS SEQUÊNCIAS DOUBLE INVERSION RECOVERY (DIR) - 3D E FLUID ATTENUATED INVERSION RECOVERY (FLAIR) - 3D EM UM APARELHO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE 3 TESLA NA DETECÇÃO DE LESÕES CORTICAIS EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA". A sessão foi aberta pelo Professor Dr. Dante Luiz Escuissato, que procedeu à apresentação dos componentes da banca examinadora e do aluno concluinte que delineou a condução dos trabalhos. A Banca Examinadora foi constituída pelos Professores: Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive (UFPR), Dr. Carlos Alexandre Twardowschy (PUC-PR) e Dr. Dante Luiz Escuissato - orientador (UFPR). O candidato dispôs de trinta minutos para apresentar o trabalho, seguindo-se a arguição pela Banca Examinadora em que cada membro dispôs de trinta minutos para arguir, com igual tempo concedido ao aluno para defesa. Concluída a arguição, retirou-se a Banca Examinadora para consignação dos conceitos, com lavratura do Parecer Conjunto que considerou o trabalho **aprovado**, sem modificações substanciais na forma e conteúdo e que foi indicado para publicação nos meios de divulgação científica depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das arguições. E para que tudo constasse, na forma do que se legalmente institui foi a presente ata lavrada por mim Valeria Knapp secretaria, e vai assinada pelos componentes da Banca Examinadora para posterior homologação do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna.


Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive


Dr. Carlos Alexandre Twardowschy


Dr. Dante Luiz Escuissato



PARECER

Aos quatro dias do mês de março do ano de dois mil e dezesseis, a banca examinadora constituída pelos Professores: **Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive** (UFPR), **Dr. Carlos Alexandre Twardowschy** (PUC-PR) e **Dr. Dante Luiz Escuissato** – orientador (UFPR), exarou o presente parecer sobre a dissertação elaborada por **LUCAS FORMIGHIERI**, aluno concluinte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna - Mestrado da Universidade Federal do Paraná. Intitulada: “COMPARAÇÃO DAS SEQUÊNCIAS DOUBLE INVERSION RECOVERY (DIR) – 3D E FLUID ATTENUATED INVERSION RECOVERY (FLAIR) – 3D EM UM APARELHO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE 3 TESLA NA DETECÇÃO DE LESÕES CORTICAIS EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA”. A Banca examinadora considerou que o aluno apresentou trabalho adequado para dissertação, e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas de modo a merecer a sua **aprovação** sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná, que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna**, e a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das arguições cumpridas em outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.


Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive

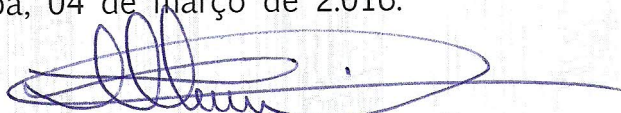

Dr. Carlos Alexandre Twardowschy


Dr. Dante Luiz Escuissato

DECLARAÇÃO

Declaro para fins curriculares que, **LUCAS FORMIGHIERI** apresentou e defendeu com aprovação pela banca examinadora, composta pelos Professores: Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive (UFPR), Dr. Carlos Alexandre Twardowschy (PUC-PR) e Dr. Dante Luiz Escuissato – orientador (UFPR). Intitulada: “COMPARAÇÃO DAS SEQUÊNCIAS DOUBLE INVERSION RECOVERY (DIR) – 3D E *FLUID ATTENUATED INVERSION RECOVERY* (FLAIR) – 3D EM UM APARELHO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE 3 TESLA NA DETECÇÃO DE LESÕES CORTICAIS EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA”. Nesta ocasião foi recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de Mestre em Medicina Interna, com a publicação da dissertação em veículo de divulgação conveniente depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 04 de março de 2016.



Professora Dra. Iara Taborda de Messias – Reason
Coordenadora de Pós-Graduação em Medicina Interna
Mestrado e Doutorado da UFPR.

RESUMO

PANORMA E PROPÓSITO: A esclerose múltipla é uma doença inflamatória crônica autoimune que causa desmielinização e neurodegeneração no sistema nervoso central. Há crescente interesse ao dano causado por ela ao córtex. Estas lesões podem ser tão importantes quanto aquelas da substância branca, as quais são consideradas características da esclerose múltipla. Novas técnicas de ressonância magnética estão sendo testadas para a avaliação das lesões corticais na esclerose múltipla. Uma destas técnicas é a *Double Inversion Recovery* (DIR), a qual é capaz de simultaneamente suprimir o sinal da substância branca normal e do líquido, tornando as lesões corticais mais conspícuas. Estudos anteriores mostraram a superioridade da sequência DIR em comparação a sequências de ressonância magnéticas ditas convencionais em equipamentos de 1,5 Tesla, em aquisições 2D e 3D, e em equipamentos de 3 Tesla em aquisições 2D. Um estudo comparativo da sequência DIR em um equipamento de 3 Tesla com aquisição 3D não foi encontrado na literatura. **MATERIAIS E MÉTODO:** Neste estudo, 30 pacientes com a forma surto-remissão de esclerose múltipla foram examinados em um equipamento de ressonância magnética de 3 Tesla tendo sido adquiridas uma sequência 3D-DIR e outra 3D-FLAIR. Dois neurorradiologistas examinaram individualmente estas imagens procurando por lesões corticais, leucocorticais e justacorticais. Estas lesões foram então confirmadas e classificadas por consenso. Foram comparadas as habilidades das duas sequências de ressonância magnética de encontrar e classificar estas lesões. **RESULTADOS:** a sequência DIR encontrou 12% mais lesões do que a sequência FLAIR ($p = 0,006$) com baixa concordância entre os leitores. **CONCLUSÃO:** A superioridade da sequência DIR sobre a sequência FLAIR foi menor do que a esperada, mas a baixa concordância entre leitores já havia sido observada anteriormente. A metodologia de investigação de lesão por lesão utilizada neste estudo expôs a dificuldade de identificar e classificar estas lesões.

ABSTRACT

BACKGROUND AND PURPOSE: Multiple sclerosis is a chronic inflammatory autoimmune disease that causes demyelination and neurodegeneration in the central nervous system. There is growing interest in the damage to the cortex caused by MS. These lesions are likely as important as those in the white matter, which is a hallmark trait of MS. New MRI techniques are being tested for the evaluation of cortical lesions in MS. One such technique is double inversion recovery (DIR), which is capable of simultaneously suppressing the signal from the normal white matter and cerebrospinal fluid, making cortical lesions more conspicuous. Previous studies have shown the superiority of DIR over conventional sequences at 1.5T (2D and 3D) and 3T (2D). To our knowledge, no study has been made to compare these two sequences in 3 T with a 3D acquisition. **MATERIALS AND METHODS:** In this study, 30 relapsing-remitting MS patients were imaged using 3D-DIR and 3D-FLAIR in a 3 T MRI equipment. Two neuroradiologists individually examined these images for cortical, leukocortical and juxtacortical lesions. The lesions were then confirmed and classified by consensus. The abilities of the two MRI sequences to find and classify cortical lesions were compared. **RESULTS:** The 3D-DIR sequence identified 12% more lesions than the 3D-FLAIR sequence ($p = 0.006$) with low agreement between readers. **CONCLUSIONS:** The superiority of 3D-DIR over 3D-FLAIR was less than expected, but the low agreement between readers has been previously observed. The lesion-by-lesion methodology used exposes the difficulties in identifying and classifying cortical lesions.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	7
2.	ASPECTOS CLÍNICOS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA	9
2.1	HISTÓRIA NATURAL DA ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	9
2.2	AS FORMAS CLÍNICAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	11
2.3	REVISÃO DAS FORMAS CLÍNICAS E TERMOS DESCRITIVOS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA (2013).....	13
2.3.1	Novas definições para os fenótipos da esclerose múltipla	13
3.	O DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	15
3.1	CRITÉRIOS DE MCDONALD.....	16
4.	LESÕES CORTICAIS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA	18
5.	PACIENTES E MÉTODO.....	20
5.1	PACIENTES, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO	20
5.2	EXAMES DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	20
5.3	LEITORES	21
5.4	ANÁLISE DAS IMAGENS PELOS LEITORES	21
5.5	CONSENSO ENTRE LEITORES	22
5.6	CLASSIFICAÇÃO DAS LESÕES	22
5.7	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DAS LESÕES	23
5.8	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DAS LESÕES	24
5.9	COMPARAÇÃO ENTRE AS SEQUÊNCIAS DIR-3D E FLAIR-3D	25
5.10	ENTRADA E TABULAÇÃO DOS DADOS	26
5.11	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	27
5.11.1	Dados Populacionais dos Pacientes	27
5.11.2	Quantidade de lesões	27
5.11.3	Tratamento estatístico.....	28
6.	RESULTADOS.....	29
6.1	RESULTADOS DESCRITIVOS	29
6.1.1	Amostra de Pacientes	29
6.1.2	Lesões.....	29

6.1.3	Distribuição dos tipos de lesão por paciente	35
6.1.4	Lesões Excluídas	37
6.1.5	Distribuição das Lesões	38
6.2	INFERÊNCIAS ESTATÍSTICAS	39
6.2.1	Relações entre as Sequências DIR-3D e FLAIR-3D	39
6.2.2	Concordância entre as sequências FLAIR-3D e DIR-3D	41
6.2.3	Relações Entre Os Dois Leitores	41
7.	DISCUSSÃO	43
8.	CONCLUSÃO	46
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
10.	ANEXOS	51

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica que causa desmielinização e neurodegeneração do sistema nervoso central. (COMPSTON; COLES, 2008). Suas causas são desconhecidas, mas sabe-se que é o resultado da combinação de fatores genéticos, infecciosos e ambientais. (ASCHERIO et al; 2012). A principal fonte de dano na EM é o sistema imune. O achado histopatológico clássico desta doença são as lesões desmielinizantes focais da substância branca do cérebro e da medula espinhal. Estas lesões acumulam-se ao longo do tempo e são acompanhadas pela atrofia do cérebro e da medula espinhal. (LASSMANN, 2014).

Há crescente interesse no dano causado pela EM à substância cinzenta, especialmente o córtex. (CALABRESE et al, 2015; GEURTS et al, 2012 e KUTZELNIGG et al. 2005). Sabe-se que estas lesões são, provavelmente, tão importante quanto aquelas na substância branca. (CALABRESE et al., 2010) A extensão do dano ao córtex correlaciona-se melhor com o grau de déficit causado pela doença do que a quantidade de lesões na substância branca. (DAAMS et al., 2013, e DELUCA et al. 2015).

Embora o dano ao córtex seja maior em pacientes com vários anos de doença, Howell et al. (2011) já foi demonstrado que as lesões corticais (LC) estão presentes ainda nos primeiros estágios da EM e que talvez sejam a primeiro dano causado por esta doença. (CALABRESE; GALLO 2009; e CALABRESE et al., 2013) Portanto, a necessidade da investigação das LC in vivo torna-se bastante evidente.

Novas sequências de ressonância magnética (RM) tem sido testadas na avaliação de LC Miller et al. (2014). Uma destas sequências é a Double Inversion Recovery (DIR). Esta sequência é capaz de suprimir simultaneamente o sinal do líquido e da substância branca normal, tornando as LC mais fáceis de serem identificadas. (GEURTS; POUWELS; et al. 2005) Apesar da sequência DIR ser considerada a melhor para a detecção de LC na EM, ela tem problemas. O primeiro é a baixa relação sinal-ruído, o que limita sua resolução. Outro problema são os artefatos, bastante comuns nesta

sequência. (SETHI et al. 2013). Mais um fator a ser considerado são as variações inerentes de sinal do córtex em diferentes topografias do encéfalo, tornando a detecção das LC ainda mais difíceis.

Neste estudo 30 pacientes com a forma surto-remissão da EM foram examinados em um equipamento de RM com campo de 3 T. Foram realizadas duas sequências: DIR 3D e FLAIR 3D. O objetivo foi comparar as habilidades destas duas sequências em encontrar e classificar lesões corticais, leucocorticais (mistas) e justacorticais. Também avaliou-se a concordância dos achados entre os dois leitores e entre as duas sequências.

A sequência FLAIR é a mais utilizada na investigação clínica das lesões desmielinizantes da substância branca nos pacientes com EM. Supunha-se que a combinação de um equipamento de RM de 3 T e a aquisição com técnica em 3D aumentaria a capacidade de detecção da sequência DIR frente à sequência FLAIR das lesões em questão.

ASPECTOS CLÍNICOS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A esclerose múltipla é uma doença neurológica crônica do sistema nervoso central na qual acontece a perda progressiva das funções motoras, sensitivas, cognitivas e do controle urinário e intestinal (KARUSSIS, 2014). Suas etiologia e fisiopatologia ainda não são completamente conhecidas, mas é estabelecido que ela é uma doença inflamatória de base imunológica que causa desmielinização e lesão axonal. Embora o sistema imunológico seja o foco de estudo das causas da esclerose múltipla, fatores genéticos e ambientais estão possivelmente envolvidos.

A maior parte das pessoas afetadas pela EM começa a mostrar os sinais da doença ao redor dos trinta anos de idade. Ao longo da vida elas podem acumular uma grande quantidade de déficits neurológicos. Estes déficits refletem, ao menos em parte, as várias lesões desmielinizantes no cérebro e medula espinhal. A esclerose múltipla é responsável por grande parte da morbidade neurológica em pessoas jovens. (CONFAVREUX; VUKUSIC 2008).

Apresentação clínica da EM é variada e não há marcadores ou testes definitivos para a confirmação da doença. Existem conjuntos de critérios clínicos e de métodos complementares para seu diagnóstico, os quais sofrem modificações ao longo do tempo de acordo com a evolução do conhecimento sobre esta doença.

Embora não exista cura definitiva para a EM, os tratamentos disponíveis podem retardar ou mesmo interromper a progressão da doença. Estes tratamentos têm como objetivo modular a atividade do sistema imunológico e tentar impedir que o sistema imunológico cause mais danos ao sistema nervoso central. FEINSTEIN ET AL. (2015).

2.1 HISTÓRIA NATURAL DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A esclerose múltipla tem uma evolução bastante variada. Seus sintomas podem variar em quantidade, intensidade e também na sua distribuição ao

longo do tempo. Apesar de todas estas possibilidades, o quadro clínico mais frequente da EM é o de uma pessoa jovem, geralmente do sexo feminino, que ao redor dos trinta anos passa a apresentar episódios intermitentes de sintomas neurológicos focais em topografias diferentes do sistema nervoso central.

Estes episódios também conhecidos como surtos ou ataques costumam ter início insidioso ao longo de horas ou dias e podem durar semanas ou até meses. Os sintomas mais comuns são alterações da sensibilidade e da visão, perda de força nos membros e incoordenação motora (ataxia). Alterações nos nervos cranianos III, IV, V e VI também são comuns.

O primeiro episódio da doença pode ser mono ou polissintomático. Em 45% dos pacientes, a doença começa com um único sintoma (monossintomático), enquanto que em 55% dos pacientes têm vários sintomas de uma só vez (polissintomáticos). COMPSTON; COLES (2008).

No início da doença, estes episódios acontecem em intervalos de um a dois anos e geralmente deixem pouca ou nenhuma sequela. Após um período médio de 19 anos, estes episódios cessam e a doença toma um curso progressivo com um constante acúmulo e intensificação de déficits neurológicos.

A fase de progressão e acúmulo destes déficits costuma ser caracterizada e quantificada principalmente pela limitação da deambulação. Esta limitação segue uma sequência de marcos: necessidade de uma bengala, seguida de um andador, cadeira de rodas e então restrição ao leito. Paralelamente, costumam também surgir sintomas como distúrbios urinários e intestinais, fadiga, cefaleia e déficits cognitivos.

Esta segunda fase da doença pode durar décadas e a expectativa de vida de uma pessoa com EM é 10 anos menor do que da população em geral. Em aproximadamente metade dos pacientes a causa de morte está relacionada diretamente à EM (por exemplo, pneumonia por broncoaspiração). Entretanto, dependendo das demais condições de saúde, o paciente pode falecer de outras causas e não acumular todos os déficits. O suicídio é frequente entre os pacientes com EM. (SCALFARI et al. 2013).

2.2 AS FORMAS CLÍNICAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A caracterização cada uma das quatro formas clínicas da EM (surto-remissão, progressiva secundária, progressiva primária e progressiva com surtos) é feita pela combinação de dois elementos principais: o surto e a progressão. Eles se intercalam e se combinam ao longo do tempo e dão à EM os seus contornos historicamente reconhecidos.

Os surtos são também conhecidos como *ataques*. Eles são episódios de aparecimento, de reaparecimento ou de piora de sintomas neurológicos. Num primeiro momento há o surgimento e/ou intensificação do sintoma, seguida de sua estabilização. Após este período de estabilização ocorre a regressão (ou *remissão*) do sintoma, que pode ser parcial ou completa. Arbitariamente, o surto deve durar mais de 24 horas, enquanto que a remissão pode demorar algumas semanas para acontecer.

A progressão é o acúmulo e a piora persistente dos sintomas e déficits neurológicos ao longo do tempo. Uma vez que a progressão se instala, o paciente apresenta uma piora contínua, que pode ser intercalada com alguns períodos de estabilização ou de melhora temporária. Para que a progressão possa ser constatada é necessário que o déficit neurológico tenha uma duração de pelo menos seis meses Selchen et al. (2012). Assim, sua caracterização só pode ser feita retrospectivamente.

Tendo-se em vista a combinação de surtos, remissões e progressão, quatro tipos clínicos de EM foram definidos através de consenso Lublin; Reingold (1996). Este consenso foi revisado em 2013 Lublin et al. (2014) e será discutido separadamente.

As formas clínicas do consenso de 1996 estão descritos abaixo:

- Surto Remissão (SR) – é o curso da doença caracterizada por surtos bem definidos, com remissão total ou parcial. Nos períodos de remissão não ocorre piora dos sintomas (progressão). Esta é a forma mais frequente de esclerose múltipla, representando até 85% dos casos.
- Progressiva Secundária (PS) – é o quadro clínico que frequentemente se estabelece naqueles pacientes com a forma de surto remissão após

vários anos da doença. Estes pacientes apresentam progressão (acúmulo e piora de déficits neurológicos) que pode ou não ser acompanhada de novos surtos e remissões.

- Progressiva Primária (PP) – estes pacientes representam ao redor de 15% dos casos de EM. Há progressão desde o início da doença, que pode ser acompanhada por períodos de estabilização ou de pequena melhora.
- Progressiva com Surtos (PcS) – é um quadro semelhante ao de PP, porém acompanhada de surtos bem definidos. Sua distinção da forma PP costuma ser difícil, e argumenta-se que estas duas formas podem ser a mesma entidade clínica.

Dois termos podem ser acrescentados a estas quatro formas clínicas para melhorar a descrição fenotípica da doença: a EM benigna e maligna. Elas não são formas clínicas independentes e podem ser usadas para caracterizar melhor cada uma das formas clínicas anteriores.

A forma benigna da esclerose múltipla, como o nome sugere, é aquela na qual o paciente com o diagnóstico estabelecido de EM tem uma evolução com poucos sintomas durante um longo período de tempo e só pode ser caracterizada retrospectivamente. Esta forma era conhecida ainda no século XIX. Em 1964, McAlpine descreveu os primeiros critérios para a definição da forma benigna da EM.

Desde então, vários outros critérios foram propostos, mas sem o estabelecimento de um consenso. (GLAD et al. 2010). De maneira geral, considera-se como forma benigna de EM aquela em que os escores de EDSS estão entre 2.0 e 4.0, por um período de pelo menos 10 anos. Estima-se que todos os pacientes com EM, 25% apresentem uma forma benigna. Entretanto, há variações significativas levando-se em consideração as diferenças populacionais e também dos critérios de inclusão.

A forma maligna da EM também é conhecida como doença de Marburg Tremlett et al. (2010). Nestes pacientes a evolução e acúmulo dos sintomas são bastante rápidos e a morte por EM pode acontecer em menos de dois anos. Estes casos são raros e pouco é conhecido sobre suas características clínicas e fisiopatológicas. (RIZVI; COYLE, 2012).

A SCI é utilizada na apresentação clínica de um possível quadro desmielinizante, mas que não preenche os todos os critérios diagnósticos, enquanto que a SRI refere-se a uma pessoa sem sinais ou sintomas clínicos de EM, mas que tem exames de ressonância magnética que mostram achados sugestivos de EM. Estes dois termos serão discutidos mais adiante em Diagnóstico da EM e Avaliação por Imagem da EM, respectivamente.

2.3 REVISÃO DAS FORMAS CLÍNICAS E TERMOS DESCRITIVOS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA (2013)

O mesmo painel que propôs o consenso para a classificação das quatro formas clínicas da esclerose múltipla em 1996, Lublin; Reingold (1996) elaborou uma revisão das formas clínicas e dos termos utilizados para descrever a EM frente às novas descobertas e observações Lublin et al. (2014). Esta revisão propõe adaptações dos tipos clínicos (fenótipos) da EM, mantendo-se a distinção entre os fenótipos remitente (surto-remissão) e progressivo, e a incorporação de termos para a melhor caracterização destes dois fenótipos.

2.3.1 NOVAS DEFINIÇÕES PARA OS FENÓTIPOS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Para a reorganização proposta das formas clínicas da EM, alguns conceitos foram acrescentados, os quais junto com os já consagrados “surto e remissão” são utilizados para descrever a clínica de um paciente. Estes termos são:

- Atividade da doença: representa o aparecimento de novos déficits neurológicos ou a piora de daqueles já existentes, na ausência de febre ou de infecção. No exame de RM, são considerados sinais de atividade da doença a presença de lesões com realce pelo gadolínio, o aparecimento de novas lesões hiperintensas em T2 ou o aumento

daquelas lesões já existentes. O seu significado e uso é semelhante a “surto”, porém com um sentido mais amplo já que admite achados clínicos e de imagem.

- Doença progressiva: é constatada apenas pela clínica e consiste no aumento da intensidade e/ou acúmulo dos déficits neurológicos, sem melhora. As flutuações e mudanças temporárias não são consideradas progressão. Ao contrário dos sinais de atividade da doença, não estão estabelecidos achados de exames laboratoriais ou de imagem para caracterizar a progressão. Todavia, o aumento da quantidade de lesões na ponderação T1, perda volumétrica do encéfalo, alterações na Transferência de Magnetização e de Tensor de Difusão possam, no futuro, serem incluídos.
- Piora da doença: refere-se ao aumento dos déficits neurológicos devido a surtos frequentes ou a surtos que não tem recuperação total. Serve para evitar a palavra “progressão” na descrição da piora dos pacientes com a forma surto-remissão que não entraram definitivamente na fase progressiva secundária. Naqueles pacientes com a forma progressiva da EM, a palavra progressão pode ser usada.
- Confirmação da progressão ou da piora: serve para caracterizar a piora da doença em um intervalo de tempo. Seu objetivo é evitar o termo “incapacidade sustentada” ao descrever a história clínica, graduação EDSS ou em pesquisa clínica.

As formas benigna e maligna devem ser utilizadas com cuidado e nunca em detrimento dos demais termos e classificações. Elas servem para caracterizar a velocidade do aparecimento e de acúmulo de déficits, e podem ser usadas para complementar a descrição de qualquer das formas clínicas.

O DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

O diagnóstico da esclerose múltipla (EM) é clínico. Não há um achado de exame físico, teste laboratorial ou exame de imagem inequívocos, embora alguns aspectos sejam sugestivos. Uma vez que sua apresentação e progressão podem ser bastante variadas, o diagnóstico da EM deve ser estabelecido pela combinação da história clínica, exame físico e achados de métodos complementares.

Para facilitar e padronizar o diagnóstico da EM, vários consensos e critérios diagnósticos têm sido propostos ao longo do tempo, refletindo o avanço do conhecimento sobre esta doença. Três destes critérios merecem destaque: os critérios de Schumacker, de Poser e de McDonald.

Em 1965, no artigo publicado por Schumacker *et al.* (SCHUMACKER *et al.*, 1965) foi proposto um conjunto de critérios com dois conceitos que permanecem até hoje: 1) o diagnóstico da EM deve ser estabelecido pela observação da disseminação das lesões no tempo e no espaço, 2) não deve haver uma melhor explicação para os sintomas do paciente. Ou seja, outras doenças devem ser descartadas.

A ideia de utilizar a disseminação das lesões no tempo e no espaço reflete o conceito clássico da fisiopatologia da EM – áreas focais de desmielinização no sistema nervoso central (lesões) que surgem no decorrer da doença (disseminação no tempo), afetando topografias diferentes do sistema nervoso central (disseminação no espaço).

Especificamente, os critérios de Schumacker requeriam a identificação de pelo menos dois ataques, com um intervalo mínimo de 30 dias entre um episódio e outro (disseminação no tempo), com a observação de sintomas que representassem lesões em pelo menos duas topografias diferentes do sistema nervoso central (disseminação no espaço). Também era necessário que a idade do paciente variasse entre 10 e 50 anos. Os métodos complementares da época tinham um papel secundário.

Os critérios de Schumacker foram seguidos pelos critérios de Poser, em 1983 (Poser *et al.*, 1983). Este conjunto foi o primeiro a incluir exames complementares para a investigação da EM: a análise do líquido (investigação

de bandas oligoclonais) e o exame de potenciais evocados. Os exames de imagem como a Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RM) também estavam incluídos, porém ainda tinham um papel secundário.

Os critérios de Poser também estabeleceram categorias diagnósticas que foram bastante utilizadas em pesquisa e na prática clínica: EM definida clinicamente, EM definida com exames laboratoriais, EM clinicamente provável e EM laboratorialmente provável. Entretanto, estas classificações foram substituídas com a publicação dos critérios de McDonald. (Poser et al., 1983), (McDonald et al., 2001)

O surgimento e a evolução técnica da ressonância magnética tornaram possível a observação da disseminação das lesões no tempo e espaço, mesmo daquelas que não causam sintomas. Ela assumiu um importante papel não só no diagnóstico da doença mas também para o acompanhamento evolutivo. O exame de imagem por ressonância magnética também é importante para ajudar excluir outras doenças, essencial no diagnóstico da EM.

O conjunto de critérios de McDonald de 2001 foi o primeiro a adotar os achados de ressonância magnética como forma de demonstrar a disseminação das lesões no tempo e no espaço, substituindo os critérios de Poser. Ele foi atualizado em 2005 (Polman et al., 2005) e novamente em 2010. (Polman et al., 2011)

3.1 CRITÉRIOS DE MCDONALD

Os critérios de McDonald são o resultado do trabalho do *International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis*. Em 2001, este grupo, que à época era chefiado pelo Dr. W. Ian McDonald, propôs um novo conjunto de critérios diagnósticos para a EM. Pela primeira vez, a ressonância magnética foi incluída como método auxiliar para o diagnóstico da EM.

Foram feitas duas revisões destes critérios, uma em 2005 e outra em 2010. Em cada uma destas edições tentou-se melhorar a sensibilidade e especificidade deste conjunto, dando principal atenção aos achados de

ressonância magnética. Os testes de análise do líquido e exames de potenciais evocados, embora ainda tenham importância em certas situações, progressivamente perderam espaço no diagnóstico.

Nestas três edições, o diagnóstico da EM do tipo surto-remissão é estabelecido pela observação de pelo menos dois episódios de ataques, com achados objetivos de lesões em ao menos duas topografias diferentes – o que preenche os requisitos de disseminação no tempo e no espaço. Persiste a obrigatoriedade de não existir uma melhor explicação para os sintomas.

Quando os quesitos para constatação da disseminação no tempo e no espaço não são preenchidos clinicamente, os achados de ressonância magnética podem ser utilizados como substitutos. É neste ponto onde a maior parte das mudanças é feita e reflete os avanços do conhecimento sobre a fisiopatologia da EM e do exame de ressonância magnética.

A forma progressiva primária da EM requer a presença dos sintomas por um ano, além de achados condizentes nos exames de ressonância magnética do encéfalo, medula ou análise do líquido.

Os critérios de McDonald classificam os pacientes em três categorias, em substituição às quatro da antiga classificação de Poser. Elas são: "esclerose múltipla", quando todos os requisitos são preenchidos; "possível esclerose múltipla", quando nem todos os requisitos são preenchidos, mas existe a suspeita clínica; e "não-esclerose múltipla", quando há um outro diagnóstico alternativo.

LESÕES CORTICAIS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Cada vez mais surgem evidências de que a EM não é uma doença exclusiva da substância branca. Estudos histopatológicos do fim do século XIX já demonstravam que pacientes com EM tem lesões no córtex e nos núcleos da base, além das lesões em placa características da substância branca. (POPESCU; LUCCHINETTI, 2012) Mas até recentemente o foco da pesquisa, do diagnóstico e do tratamento da esclerose múltipla era a substância branca.

Uma das possíveis razões do foco das pesquisas na substância branca está no caráter desmielinizante da EM: a substância branca é rica em mielina e, portanto, o principal alvo da doença. Colaborava também para este fato a correlação, mesmo que apenas moderada, entre as lesões da substância branca e os sintomas dos pacientes, a facilidade com que as placas podem ser observadas macroscópica e microscopicamente e a capacidade dos exames de ressonância magnética em demonstrar as lesões da substância branca.

Numa série de casos de pacientes com EM publicada em 1962, Brownell; Hughes (1962) foi demonstrado que 26% de todas as lesões da EM afetavam a substância cinzenta: lesões exclusivas do córtex, lesões mistas (que afetam a substância branca e o córtex simultaneamente) e nos núcleos da base.

Estudos posteriores Peterson, J W et al. (2001), Bø et al. (2003) utilizando métodos mais avançados de imuno-histoquímica com anticorpos para proteína lipoproteica da mielina (PLP) e para proteína básica da mielina (PBM) mostraram que as lesões da substância cinzenta eram ainda mais prevalentes do que se acreditava. Da mesma maneira, a evolução dos equipamentos de ressonância magnética tornou possível visualizar, ao menos em parte, as lesões corticais. (GEURTS; BÖ; et al. 2005)

Sabe-se agora, a exemplo do que ocorre com a substância branca, que a EM não causa apenas lesões desmielinizantes focais no córtex. É possível demonstrar perda difusa de neurônios mesmo sem desmielinização, desde o início da doença. (PETERSON, JOHN W. et al. 2001, MAGLIOZZI et al. 2010).

Os avanços nas técnicas laboratoriais, de histologia e de imagem, assim como a melhor compreensão da EM tornaram possível incluir as lesões

corticais e dos núcleos da base no raciocínio clínico e fisiopatológico desta, preenchendo algumas lacunas que de uma doença *apenas* da substância branca apresentava.

PACIENTES E MÉTODO

Este estudo transversal prospectivo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CEP, HC-UFPR) e o termo de aprovação está em anexo.

5.1 PACIENTES, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Foram avaliados 30 pacientes portadores de EM oriundos do ambulatório de esclerose múltipla do Instituto de Neurologia de Curitiba (Curitiba, Brasil). Para ser incluído neste estudo, o paciente deveria ser adulto voluntário (maior de 18 anos) com a forma surto-remissão da EM, independente do sexo. Foram excluídos os pacientes que necessitavam de sedação para realizar o exame de RM.

Cada paciente realizou avaliação clínica na qual foram coletadas as informações de idade, sexo, tempo de evolução da doença e graduação EDSS. Os pacientes assinaram termo de consentimento informado (modelo anexo).

5.2 EXAMES DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Os exames de ressonância magnética do encéfalo foram feitos no serviço de imagem DAPI (Diagnóstico Avançado por Imagem - Curitiba, Brasil) em equipamento de RM de 3 Tesla (Skyra, Siemens Medical Systems – Erlangen, Alemanha). Não foi utilizado contraste endovenoso ou sedação. A duração de cada exame foi de quinze minutos.

Os exames eram identificados apenas pelo número do registro do paciente no estudo. Todos os exames foram armazenados no PACS (*Picture Archiving and Communication System* - Vue PACS Carestream Health, Rochester, EUA).

O exame de ressonância magnética foi obtido com duas sequências:

- FLAIR 3D: 88 cortes sagitais, com 2 mm de espessura e matriz de 256 x 256. Tempo de Repetição (TR) 5.000 ms, Tempo de Eco (TE) 397 ms, Tempo de Inversão (TI) 1.800 ms. Voxel: 0,5 x 0,7 x 2 mm.
- DIR 3D: 88 cortes sagitais, espessura de 2 mm e matriz de 256 x 230. Tempo de Repetição (TR) 7.500 ms, Tempo de Eco (TE) 319 ms, Tempo de Inversão (TI) 3.000 ms. Voxel: 0,5 x 0,9 x 2 mm.

5.3 LEITORES

Os exames de RM foram analisados por dois neurorradiologistas (*leitores*) cada um com três anos de experiência nesta subespecialidade. A identificação e classificação das lesões corticais foram feitas com base no consenso de recomendações para a identificação das lesões corticais de pacientes com EM Geurts et al. (2011). Os dois leitores realizaram sessões de treinamento em conjunto, utilizando imagens de RM de voluntários sadios e de pacientes com EM. Neste treinamento foram utilizadas as sequências FLAIR-3D, DIR-3D e técnicas convencionais de RM para que os leitores pudessem acostumar-se aos achados das sequências DIR e FLAIR na avaliação das lesões corticais.

5.4 ANÁLISE DAS IMAGENS PELOS LEITORES

As análises das imagens foram feitas após todos os 30 exames terem sido realizados. As análises das sequências FLAIR-3D de todos os pacientes foram feitas primeiro e só então foram feitas as análises das sequências DIR-3D.

Os leitores trabalhavam isoladamente em estações de trabalho separadas, podendo analisar as imagens no plano sagital original ou em reformatações multiplanares. Cada leitor marcava seus achados graficamente

sobre as imagens de sua cópia do exame. Esta cópia com as marcas das lesões encontradas era armazenada digitalmente. No momento da análise dos exames os dois neurorradiologistas desconheciam as informações clínicas dos pacientes.

5.5 CONSENSO ENTRE LEITORES

Imediatamente após a leitura da mesma sequência do mesmo paciente, os dois leitores reuniam-se para fazer o confronto dos achados e chegar ao consenso. As 88 imagens de cada cópia do mesmo exame com as marcações individuais dos leitores eram comparadas lado a lado. Toda vez que se encontrava discordância, a lesão em questão era revista pelos dois leitores que então estabeleciam o consenso.

Após esta etapa eram mantidas as cópias dos exames com os registros individuais de cada leitor aos quais era acrescentada a terceira cópia do exame com a marcação do consenso entre os leitores. Ao fim da análise das sequências DIR-3D e FLAIR-3D, cada paciente tinha seis grupos de imagem: DIR leitor 1, DIR leitor 2, DIR consenso, FLAIR leitor 1, FLAIR leitor 2 e FLAIR consenso.

5.6 CLASSIFICAÇÃO DAS LESÕES

As lesões receberam três possíveis classificações: intracortical, mista e justacortical. As lesões intracorticais eram aquelas completamente contidas no córtex, não importando se afetavam a espessura total do córtex ou não.

As lesões mistas eram aquelas que afetavam o córtex e a substância branca subjacente ao mesmo tempo. A quantidade de córtex afetada (espessura total ou parcial) era indiferente, desde que também houvesse acometimento da substância branca subjacente.

A lesão era classificada como justacortical se afetasse apenas a substância branca imediatamente abaixo do córtex.

Como as análises das sequências DIR e FLAIR foram feitas de maneira independente, a mesma lesão poderia ter duas classificações diferentes.

A FIGURA 1 mostra o que foi considerado como lesão intracortical, mista e justacortical. Foram necessárias algumas adaptações às descrições e exemplos vistos anteriormente na Revisão da Literatura porque esta classificação é baseada na histologia, e mesmo em estudos histológicos é reconhecido que nem todas as lesões encontradas podem ser enquadradas em uma destas três categorias. Popescu; Lucchinetti (2012)

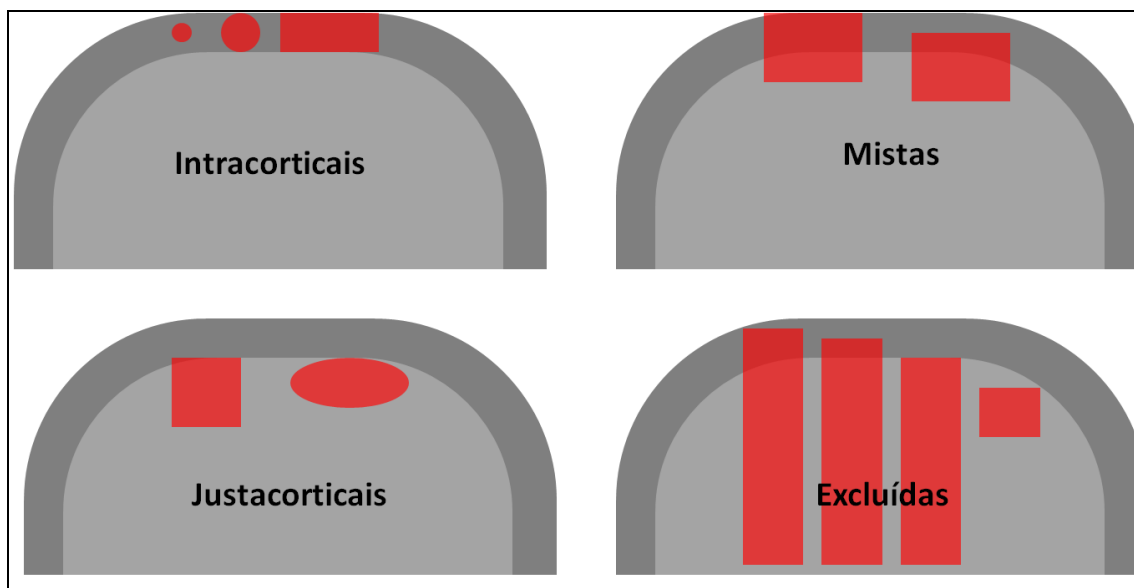


FIGURA 1 - CLASSIFICAÇÃO DAS LESÕES

FONTE: O autor (2014)

NOTA: Parâmetros utilizados para a classificação das lesões durante a leitura dos exames.

5.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DAS LESÕES

Para que a lesão encontrada fosse incluída no estudo ela deveria observar os seguintes requisitos, válidos tanto para a sequência FLAIR-3D quanto para a sequência DIR-3D:

- Lesão periférica nos hemisférios cerebrais, que afete o córtex (intracorticais), o córtex e a substância branca subjacente (mistas) ou então a substância branca imediatamente abaixo do córtex (justacorticais).
- Ser hiperintensa em relação ao córtex e à substância branca ao seu redor.
- Ter ao menos 3 *pixels* (1 mm²).
- Ser visível nos em ao menos dois planos (axial, sagital e coronal).
- As lesões mistas e justacortical deveriam ser paralelas ao córtex. A distância de sua face cortical até a face de substância branca deveria ser de até 5 mm. Lesões que se estendiam até a substância branca profunda foram descartadas.
- Descartar a possibilidade de artefatos, tais como vasos e áreas de heterogeneidade de campo.

5.8 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DAS LESÕES

As lesões intracorticais dos tipos III e IV (subpiaais) foram excluídas, seguindo as recomendações do consenso de Geurts *et al.*

Foram excluídas as lesões mistas e justacorticais nas quais a quantidade de substância branca afetada fosse muito grande, como aquelas que se estendem até a profundidade do hemisfério cerebral.

Não foram incluídas imagens cuja alteração de sinal podia ser atribuída a alguma outra anormalidade que não à EM, tais gliose (sequelas de trauma, cirurgia ou infarto).

A FIGURA 2 mostra os tipos e aspectos das lesões que foram excluídas.

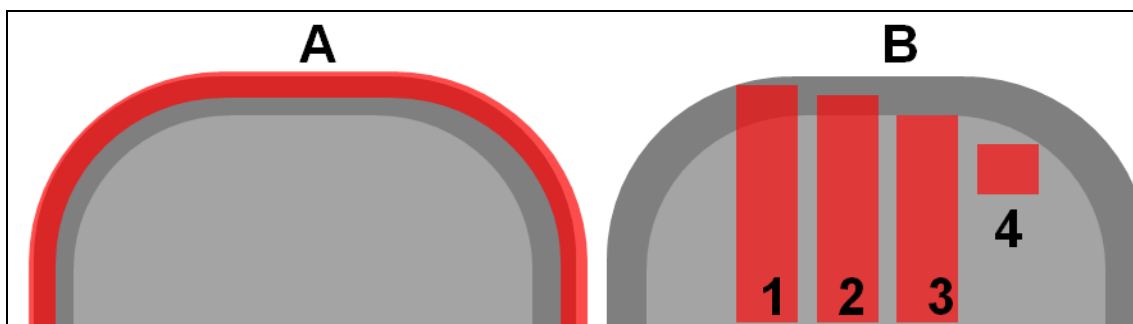


FIGURA 2 - LESÕES EXCLUÍDAS

FONTE: O autor

NOTA: Aspecto das lesões excluídas. A) lesões subpiaais (tipos III e IV). B) lesões corticais e mistas (1 e 2) e justacorticais (3) que se estendem até a profundidade; (4) lesão justacortical com espaço (*gap*) de substância branca até o córtex.

5.9 COMPARAÇÃO ENTRE AS SEQUÊNCIAS DIR-3D E FLAIR-3D

As sequências DIR-3D e FLAIR-3D foram comparadas pela confrontação entre os registros dos consensos de cada sequência (FLAIR consenso e DIR consenso). As imagens originais de cada sequência e os registros individuais dos leitores foram utilizadas como material auxiliar nesta comparação. Esta comparação foi feita apenas pelo autor, o qual era um dos leitores.

Cada lesão foi reavaliada individualmente. Foram feitas rechechagens para verificar se todos os critérios de inclusão e de exclusão foram obedecidos. Ao fim da comparação, a lesão podia ser considerada *Válida* (definitivamente incluída no estudo) ou *Inválida* (definitivamente excluída). Cada lesão dos consensos foi enquadrada em algum dos seis cenários seguintes:

1. A lesão foi *visibilizada nas duas sequências de consenso*. Ela é considerada *Válida* e permanece com a classificação recebida em cada consenso, mesmo que discordantes. Por exemplo, classificada como intracortical pela sequência DIR-3D e mista pela sequência FLAIR-3D.
2. A lesão foi *visibilizada em apenas uma das sequências do consenso e não era possível identificá-la na outra sequência*, mesmo que retrospectivamente. Ela é considerada *Válida* e na sequência em que não foi identificada é considerada não identificada.
3. A lesão foi visibilizada em apenas uma das sequências de consenso, mas era possível identificá-la na outra sequência retrospectivamente. Ela é considerada *Válida* e recebe a classificação adequada: intracortical, mista ou justacortical.
4. A lesão vista numa sequência foi invalidada pela outra por ser artefato ou por preencher critério de exclusão. Ela é considerada *Inválida*.
5. A lesão foi identificada por apenas um dos leitores, sem correspondência em nenhum outro momento, mesmo que retrospectivamente. Ela é considerada *Inválida*.

6. A lesão apresentava algum conflito com as regras de inclusão e exclusão (ou seja, foi incorretamente incluída no estudo). Ela era considerada *Inválida*.

Todas estas informações das lesões (em qual sequência foi identificada, por qual leitor foi encontrada, qual a primeira classificação recebida, qual a classificação do consenso e qual a razão de ter sido excluída na comparação entre as sequências) foram registradas e tabuladas como descrito a seguir.

5.10 ENTRADA E TABULAÇÃO DOS DADOS

Todas as lesões foram tabuladas em uma planilha eletrônica (Excell, Microsoft Corporation, Redmond, Washington). O QUADRO 1 mostra as informações incluídas para cada lesão.

INFORMAÇÃO	DESCRIÇÃO
Índice	Cada lesão encontrada recebeu número de identificação individual, mesmo que ela tenha sido descartada (invalidada) posteriormente.
Paciente	Registro numérico do paciente, variando de 01 até 30.
Imagem	Número da imagem (<i>corte</i>) na qual a lesão foi encontrada, variando de 1 até 88. Para a mesma lesão este valor é sempre o igual nas sequências DIR e FLAIR.
Localização	Lobo no qual a lesão foi encontrada: frontal, parietal, temporal e occipital, lados direito ou esquerdo.
Classificação da lesão	Este campo era composto de seis subitens correspondendo à classificação (intracortical, mista ou justacortical) nos registros (DIR leitor 1, DIR leitor 2, FLAIR leitor 1 e FLAIR leitor 2) e nos consensos (DIR consenso FLAIR consenso).
Comparação de sequências	Resultado da comparação entre os consensos DIR-3D e FLAIR-3D. Ela será a base para as análises estatísticas. Este campo recebia um dos seis cenários descritos em COMPARAÇÃO ENTRE AS SEQUÊNCIAS DIR-3D E FLAIR-3D
Exclusão	Para as lesões <i>Inválidas</i> descreve qual a razão de exclusão: artefato, <i>gap</i> de substância branca, etc.

QUADRO 1 - CAMPOS DA TABULAÇÃO DOS DADOS

FONTE: dados do trabalho

5.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

5.11.1 DADOS POPULACIONAIS DOS PACIENTES

Os dados de idade, sexo, tempo de doença e grau da escala EDSS dos pacientes foram tabulados e deles foram feitas análises estatísticas descritivas de média, desvio padrão, valores máximos e mínimos.

5.11.2 QUANTIDADE DE LESÕES

Para se estabelecer a quantidade total de lesões em um único paciente partiu-se dos seguintes princípios:

1. Algumas lesões podem ser visibilizadas em ambas as sequências, porém outras podem ser visibilizadas em apenas uma.
2. A quantidade total de lesões de cada paciente foi o resultado da sobreposição (combinação) dos achados das duas sequências.

Por exemplo, consideremos que em determinado paciente fossem identificadas oito lesões na sequência DIR-3D e seis lesões na sequência FLAIR-3D. A quantidade total de lesões deste paciente poderia variar de oito até quatorze lesões. No primeiro caso (total de oito lesões) há sobreposição de seis lesões vistas em FLAIR-3D e em DIR-3D, acrescidas de duas outras lesões identificadas *apenas* em DIR-3D, perfazendo oito lesões. No outro extremo (total de quatorze lesões) não ocorre sobreposição de nenhuma das lesões vistas em DIR-3D e FLAIR-3D.

5.11.3 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Para a avaliação da capacidade de cada sequência (DIR e FLAIR) em identificar lesões utilizou-se o teste de McNemar para proporções marginais, considerando-se um valor de $\alpha = 0,05$ para se rejeitar a hipótese nula (H_0).

Na avaliação da normalidade da distribuição dos dados foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk.

Para avaliar o nível de concordância entre as classificações das lesões pelas duas sequências e a concordância de classificação entre os dois leitores, foi feito o cálculo do coeficiente *kappa* simples (κ).

Estes cálculos estatísticos foram feitos usando-se os programas Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington) e R (ver. 3.0, <http://www.r-project.org/>).

RESULTADOS

6.1 RESULTADOS DESCRITIVOS

6.1.2 AMOSTRA DE PACIENTES

Dos 30 pacientes portadores de EM que participaram deste estudo, 25 eram do sexo feminino e cinco do sexo masculino (5F:1M). Suas idades estavam entre 18 e 66 anos, com uma média de 40,66 anos. O tempo de evolução da doença variava entre dois e 26 anos, com média de duração de 9,66 anos. As graduações na escala EDSS estavam entre zero e 7,5. Sua mediana era dois. A TABELA 1 mostra os dados desta população.

6.1.3 LESÕES

O total de lesões identificadas foi 358. Esta foi a combinação da quantidade de lesões encontradas na *primeira leitura de cada neurorradiologista* e que atendiam aos critérios de inclusão. Destas, 128 foram excluídas no consenso entre os leitores ou na confrontação dos achados entre as sequências DIR-3D e FLAIR-3D.

Na figura 1 há um exemplo de cada tipo de lesão encontrada. Esta mesma figura mostra as três possíveis situações em que uma lesão pode ser ou não visualizada por uma das sequências.

Foram encontradas lesões válidas em 27 dos 30 pacientes. Dos três pacientes sem lesões, dois não apresentaram nenhum achado, enquanto que no terceiro encontrou-se uma lesão que depois foi excluída.

Portanto, restaram 230 lesões válidas entre as intracorticais, mistas e justacorticais. As *lesões válidas* são o resultado da sobreposição dos achados em DIR-3D e FLAIR-3D como descrito em Pacientes e Método. A distribuição destas 230 lesões entre os pacientes está demonstrada nas tabelas 2 e 3.

Na TABELA 2, a coluna TOTAL DE LESÕES VÁLIDAS indica a quantidade de lesões em cada paciente considerando-se a sobreposição dos consensos das sequências DIR-3D e FLAIR-3D. A coluna LESÕES VÁLIDAS SEM SOBREPOSIÇÃO e suas subdivisões demonstram os achados de cada sequência separadamente. Por esta razão, os valores das colunas DIR-3D-Subtotal e FLAIR-3D-Subtotal não são iguais aos números da coluna TOTAL DE LESÕES VÁLIDAS.

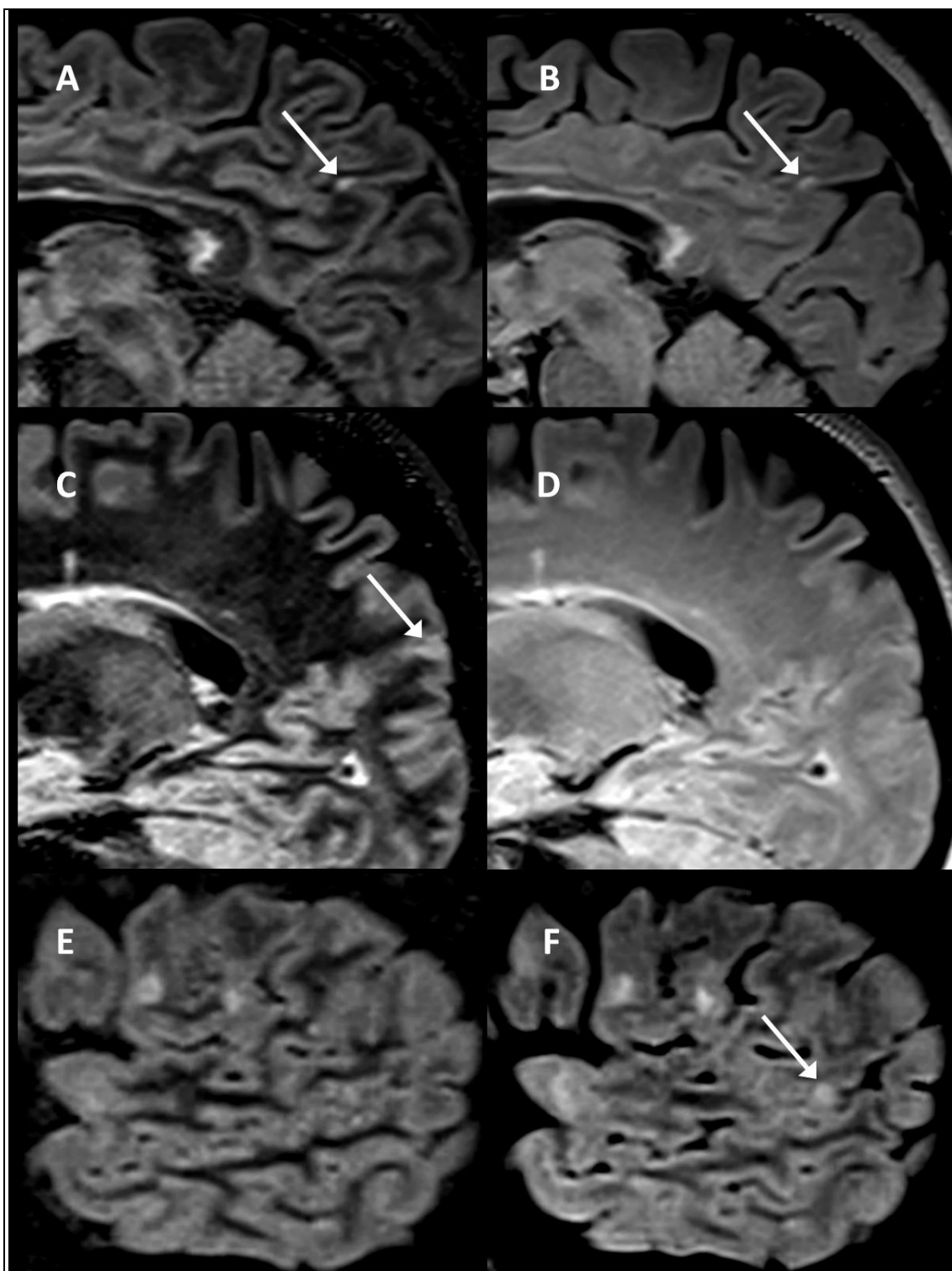


FIGURA 1: Exemplos das lesões encontradas no estudo. As imagens da coluna esquerda são DIR e aquelas à direita são FLAIR. As imagens na mesma linha representam a mesma lesão. As imagens A e B mostram a mesma lesão intracortical, visível em ambas as sequências. A imagem C mostra uma lesão mista visível apenas em DIR. A imagem F mostra uma imagem justacortical visível apenas em FLAIR.

TABELA 1 - DADOS CLÍNICOS DOS 30 PACIENTES DO ESTUDO

REGISTRO DO PACIENTE	SEXO	IDADE (ANOS)	ANOS DE DOENÇA	ESCALA EDSS
1	M	39	10	4
2	F	27	11	2
3	M	44	18	1
4	F	28	5	0
5	F	51	9	6
6	F	63	18	5,5
7	F	39	5	1,5
8	F	44	12	7,5
9	F	66	26	6
10	F	29	6	2
11	F	32	6	2
12	F	35	9	1,5
13	F	29	10	1
14	F	48	13	1
15	F	30	5	2
16	M	35	10	4
17	F	28	3	2,5
18	F	38	5	3,5
19	F	40	14	4,5
20	F	64	14	3,5
21	F	51	7	0
22	F	43	4	2
23	F	31	7	2
24	F	38	2	1,5
25	F	55	13	3
26	F	59	20	7
27	M	18	4	1
28	F	44	8	1,5
29	M	30	4	7,5
30	F	42	12	5,5

FONTE: O autor (2014)

TABELA 2 – LESÕES POR PACIENTE - SUBDIVISÃO POR TIPO E POR SEQUÊNCIA

REGISTRO DO PACIENTE	TOTAL DE LESÕES VÁLIDAS	LESÕES VÁLIDAS SEM SOBREPOSIÇÃO							
		DIR-3D				FLAIR-3D			
		A	B	C	SUB	A	B	C	SUB
1	5	0	3	2	5	0	3	1	4
2	34	2	9	22	33	0	12	21	33
3	8	0	3	5	8	0	3	2	5
4	7	1	1	5	7	0	3	2	5
5	4	0	1	3	4	0	2	1	3
6	5	0	2	3	5	0	2	3	5
7	3	0	0	3	3	0	2	1	3
8	7	1	2	4	7	1	1	2	4
9	2	0	1	1	2	1	0	1	2
10	13	1	0	9	10	0	5	8	13
11	2	0	0	2	2	0	0	1	1
12	7	0	0	5	5	1	2	3	6
13	1	0	0	1	1	0	0	1	1
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	1	0	0	1	1	0	0	0	0
16	7	2	1	4	7	0	2	3	5
17	2	0	0	2	2	0	1	1	2
18	3	0	0	2	2	0	0	3	3
19	16	0	6	9	15	0	4	10	14
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	14	0	4	10	14	0	7	5	12
22	5	2	2	1	5	0	2	3	5
23	13	2	3	8	13	1	4	5	10
24	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	12	1	6	5	12	2	4	3	9
26	5	0	2	3	5	0	1	2	3
27	1	0	0	1	1	0	1	0	1
28	1	0	0	1	1	0	0	1	1
29	40	10	17	11	38	15	14	8	37
30	12	1	4	7	12	2	6	2	10
TOTAL	230	23	67	130	220	23	81	93	197

FONTE: O autor (2014)

NOTA: A - Lesões Intracorticais; B - Lesões Mistas; C - Lesões Justacorticais; SUB – Subtotal.

Considerando-se o total de lesões válidas (230), média de lesões por paciente é 7,666, o desvio padrão é 9,248, a quantidade de lesões por paciente variou entre zero e 40 e a mediana de lesões foi cinco. Na TABELA 3 estão demonstradas a média, o desvio padrão e a variação da quantidade de lesões identificada em cada sequência, separada pelo tipo de lesão, em cada paciente.

TABELA 3 – QUANTIDADE MÉDIA DE LESÕES POR PACIENTE EM CADA SEQUÊNCIA

	DIR (220)			FLAIR (197)		
	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	VARIAÇÃO	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	VARIAÇÃO
INTRA	0,767	1,888	0 - 10	0,767	2,75	0 - 15
MISTA	2,233	3,578	0 - 17	2,7	3,395	0 - 14
JUSTA	4,333	4,573	0 - 22	3,1	4,204	0 - 21
TOTAL	7,333	8,864	0 - 38	6,566	8,7	0 - 37

FONTE: O autor (2014)

A TABELA 4 é um histograma da distribuição do número de pacientes pela quantidade de lesões. Foi considerado o número total de lesões (230), resultado da sobreposição dos achados das duas sequências. O primeiro quartil, a mediana e o terceiro quartil estão destacados.

TABELA 4 - HISTOGRAMA DA QUANTIDADE DE LESÕES POR PACIENTE

QUANTIDADE DE LESÕES	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAGEM DE PACIENTES	
0	3	10%	
1	4	13%	
2	3	10%	25%
3	2	7%	
4	1	3%	
5	4	13%	50%
7	4	13%	
8	1	3%	
12	2	7%	75%
13	2	7%	
14	1	3%	
16	1	3%	
34	1	3%	
40	1	3%	

FONTE: O autor (2014)

NOTA: As quantidades de lesões com zero paciente foram suprimidas. Estão indicados o primeiro quartil (cinza claro), a mediana (cinza) e o terceiro quartil (cinza escuro).

6.1.4 DISTRIBUIÇÃO DOS TIPOS DE LESÃO POR PACIENTE

Na TABELA 5 (DIR-3D) e na TABELA 6 (FLAIR3-D) a coluna LESÕES mostra quantas lesões de cada tipo foram encontradas. A coluna PACIENTES mostra em quantos pacientes este mesmo tipo de lesão foi encontrado. A última coluna é a relação entre LESÕES/PACIENTES. Foram considerados apenas os pacientes com lesões válidas (27).

TABELA 5 - DISTRIBUIÇÃO DE LESÕES E PACIENTES POR TIPO DE LESÃO - DIR-3D

	LESÕES	%	PACIENTES	%	LESÕES/PACIENTE
INTRACORTICAL	23	10%	10	37%	2,30
MISTA	67	30%	17	63%	3,94
JUSTACORTICAL	130	59%	26	96%	5,00
TOTAL	220		27		8,15

FONTE: O autor (2014)

NOTA: As colunas com % mostram a porcentagem de lesões ou de pacientes em relação ao total para esta sequência.

TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DE LESÕES E PACIENTES POR TIPO DE LESÃO - FLAIR-3D

	LESÕES	%	PACIENTES	%	LESÕES/PACIENTE
INTRACORTICAL	23	12%	7	26%	3,29
MISTA	81	41%	20	74%	4,05
JUSTACORTICAL	93	47%	24	89%	3,88
TOTAL	197		27		7,30

FONTE: O autor (2014)

NOTA: As colunas com % mostram a porcentagem de lesões ou de pacientes em relação ao total para esta sequência.

Na TABELA 7, a coluna “Lesões concordantes em FLAIR-3D e DIR-3D” mostra a quantidade e o subtipo das lesões que receberam a mesma classificação nas sequências FLAIR-3D e DIR-3D. Na coluna “Concordância Parcial ou Não Concordância” mostra a quantidade de lesões que receberam classificação diferente pelas duas sequências. A última coluna, “Lesões Válidas” é a soma das lesões concordantes e não concordantes, como já foi demonstrado na coluna TOTAL DE LESÕES VÁLIDAS na TABELA 2.

TABELA 7 – LESÕES CONCORDANTES E NÃO CONCORDANTES - CONSENSOS DIR-3D E FLAIR-3D

REGISTRO DO PACIENTE	LESÕES CONCORDANTES FLAIR-3D E DIR-3D				CONCORDÂNCIA PARCIAL / NÃO	LESÕES VÁLIDAS
	A	B	C	SUBTOTAL		
1	0	1	0	1	4	5
2	0	7	17	24	10	34
3	0	1	1	2	6	8
4	0	1	2	3	4	7
5	0	1	1	2	2	4
6	0	2	3	5	0	5
7	0	0	1	1	2	3
8	0	1	2	3	4	7
9	0	0	1	1	1	2
10	0	0	6	6	7	13
11	0	0	1	1	1	2
12	0	0	2	2	5	7
13	0	0	1	1	0	1
14	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	1	1
16	0	1	3	4	3	7
17	0	0	1	1	1	2
18	0	0	2	2	1	3
19	0	2	5	7	9	16
20	0	0	0	0	0	0
21	0	3	5	8	6	14
22	0	0	1	1	4	5
23	1	2	4	7	6	13
24	0	0	0	0	0	0
25	1	4	3	8	4	12
26	0	1	2	3	2	5
27	0	0	0	0	1	1
28	0	0	1	1	0	1
29	6	7	2	15	25	40
30	1	2	1	4	8	12
Total	9	36	68	113	117	230

FONTE: O autor (2014)

6.1.5 LESÕES EXCLUÍDAS

A exclusão das 128 lesões encontradas ocorreu em dois momentos distintos: durante o consenso entre leitores e na confrontação entre os consensos das sequências DIR-3D e FLAIR-3D.

6.1.6 Lesões Excluídas no Consenso

As lesões excluídas durante o consenso, um total de 44, geralmente eram aquelas encontradas apenas por um dos leitores e que, após discussão, eram descartadas.

6.1.7 Lesões Excluídas na Confrontação entre as Sequências DIR-3D e FLAIR-3D

Como descrito em Pacientes e Método, durante a confrontação entre as sequências FLAIR-3D e DIR-3D, cada lesão era reavaliada frente aos achados de ambas as sequências, fazendo-se também uma checagem de todos os critérios de inclusão e exclusão. As seguintes situações de exclusão foram encontradas:

- DIR-3D invalida FLAIR-3D: lesões encontradas em FLAIR-3D, mas que foram excluídas após a confrontação com a sequência DIR-3D. Nesta situação foram identificadas 53 lesões, subdivididas na seguinte maneira:
 - Intervalo (*gap*) de substância branca: 42
 - Artefato (total): 11
 - Vaso: 1
 - Heterogeneidade de campo: 2
 - Fundo de sulco: 8

- FLAIR-3D invalida DIR-3D: é quando uma lesão encontrada na sequência DIR-3D é excluída após a comparação com a sequência FLAIR-3D. Neste grupo havia 14 lesões, assim subdivididas:
 - Intervalo (*gap*) de substância branca: 7
 - Cistificação de parênquima: 2
 - Artefato (fundo de sulco): 4
- Reclassificação na releitura: estas lesões infringiram algum dos critérios de inclusão e exclusão, mas passaram despercebidas ou então se mostravam inadequadas de alguma maneira. Este grupo continha 17 lesões, assim subdivididas:
 - Gap de substância branca: 6
 - Cistificação: 5
 - Artefato (fundo de sulco): 3
 - Imagem inconsistente: 3

6.1.8 DISTRIBUIÇÃO DAS LESÕES

A distribuição espacial das lesões, subdivididas de acordo com sua classificação, está demonstrada na TABELA 8. Ao lado de cada classificação (Intracortical, Mista e Justacortical) há uma coluna que mostra a proporção daquela lesão em relação ao total de lesões válidas.

TABELA 8- DISTRIBUIÇÃO DAS LESÕES SEGUNDO TOPOGRAFIA E TIPO DE LESÃO

	A	%	B	%	C	%	TOTAL	%
FRONTAL DIR	6	2,61	21	9,13	29	12,61	56	24,35
FRONTAL ESQ	6	2,61	16	6,96	39	16,96	61	26,52
PARIETAL DIR	5	2,17	10	4,35	8	3,48	23	10,00
PARIETAL ESQ	3	1,30	9	3,91	10	4,35	22	9,57
TEMPORAL DIR	2	0,87	3	1,30	28	12,17	33	14,35
TEMPORAL ESQ	1	0,43	9	3,91	19	8,26	29	12,61
OCCIPITAL DIR	1	0,43	0	0,00	2	0,87	3	1,30
OCCIPITAL ESQ	0	0,00	1	0,43	0	0,00	1	0,43
CÍNGULO DIR	0	0,00	0	0,00	2	0,87	2	0,87
CÍNGULO ESQ	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
TOTAL	24	10,43	69	30,00	137	59,57	230	100

FONTE: O autor (2014)

NOTA: As colunas com “%” indicam a proporção das lesões daquele tipo e localização em relação ao total de lesões. DIR: direito; ESQ: esquerdo A) Intracorticais; B) Mistadas; C) Justacorticais

6.2 INFERÊNCIAS ESTATÍSTICAS

As inferências estatísticas deste estudo podem ser divididas em três grupos: as relações entre as sequências DIR-3D e FLAIR-3D, as relações entre os dois leitores, e as correlações entre os dados de cada paciente (idade, tempo de evolução de doença e EDSS) com a quantidade de lesões encontradas. Nos testes seguintes, quando aplicável, escolheu-se um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$) para se refutar a hipótese nula (H_0).

6.2.1 RELAÇÕES ENTRE AS SEQUÊNCIAS DIR-3D E FLAIR-3D

Não existe um padrão ouro para a identificação de lesões corticais da EM por exames de imagem. Também não é possível confirmar que uma imagem *sugestiva* de uma lesão *seja* realmente uma lesão, embora a confrontação das duas sequências possa sugerir que uma imagem não seja realmente uma lesão.

Portanto, não é possível determinar com segurança valores de sensibilidade e especificidade em um estudo baseado apenas em exames de imagem. Desta maneira, a avaliação da capacidade das sequências DIR-3D e FLAIR-3D em encontrar lesões foi feita comparando-se a proporção de lesões encontradas por cada uma das sequências frente ao total de lesões encontradas.

Lembrando-se dos dados expostos anteriormente, o número total de lesões válidas é 230. Destas, 220 foram identificadas na sequência DIR-3D e 197 na sequência FLAIR-3D. A TABELA 9 mostra a distribuição destas lesões visibilizadas por ambas as sequências (187), apenas pela sequência FLAIR-3D (10) e apenas pela sequência DIR-3D (33). A sequência DIR-3D encontrou 95,65% (220/230) de todas as lesões válidas, enquanto que a sequência FLAIR-3D encontrou 85,65% (197/230) de todas as lesões válidas.

TABELA 9 – LESÕES VISIBILIZADAS FLAIR-3D E DIR-3D – TODAS AS LESÕES VÁLIDAS.

		FLAIR-3D		
		VISIBILIZADA	NÃO VISIBILIZADA	TOTAL
DIR-3D	VISIBILIZADA	187	33	220
	NÃO VISIBILIZADA	10	0	10
	TOTAL	197	33	230

FONTE: O autor (2014)

Aplicando-se o teste de McNemar para proporções marginais na tabela anterior, o valor- $p = 0,0006$. Portanto, é possível refutar a hipótese nula (H_0) já que o valor- $p < 0,05$ e afirmar que a diferença entre estas duas proporções é estatisticamente significativa.

A TABELA 10 é uma tabela semelhante à tabela 7, porém levando-se em consideração apenas as lesões classificadas como intracorticais ou mistas por ambas as sequências simultaneamente. Desta maneira, nenhuma das lesões consideradas neste cálculo recebeu a classificação justacortical. Portanto o número total de lesões é menor do que aquele encontrado por cada sequência isoladamente.

TABELA 10 - LESÕES VISIBILIZADAS FLAIR-3D E DIR-3D: INTRACORTICAIS OU MISTAS.

		FLAIR-3D		
		VISIBILIZADA	NÃO VISIBILIZADA	TOTAL
DIR-3D	VISIBILIZADA	63	10	73
	NÃO VISIBILIZADA	2	0	2
	TOTAL	65	10	75

FONTE: O autor (2014)

As proporções para as sequências DIR-3D e FLAIR-3D na detecção de lesões intracorticais ou mistas é 97,33% e 86,66%, respectivamente. Aplicando-se o teste de McNemar, o valor- $p = 0,0385$. Mais uma vez, como o valor- $p < 0,05$, é possível refutar a hipótese nula (H_0) e afirmar que a diferença entre estas duas proporções é estatisticamente significativa.

6.2.2 CONCORDÂNCIA ENTRE AS SEQUÊNCIAS FLAIR-3D E DIR-3D

Através do cálculo do coeficiente *kappa* simples (κ), foi possível determinar o nível de concordância entre as sequências FLAIR-3D e DIR-3D para as lesões válidas. Coeficiente $\kappa = 0,227$. A TABELA 11 mostra os dados de concordância.

TABELA 11 - CONCORDÂNCIA ENTRE FLAIR-3D E DIR-3D

SEQUÊNCIA		DIR-3D				
	TIPO	A	B	C	0	TOTAL
FLAIR-3D	A	9	11	2	1	23
	B	6	37	37	1	81
	C	3	14	68	8	93
	0	5	5	23	0	33
	TOTAL	23	67	130	10	230

FONTE: O autor (2014).

NOTA: A) Intracorticais; B) Mistas; C) Justacorticais. $\kappa = 0,227$.

6.2.3 RELAÇÕES ENTRE OS DOIS LEITORES

Para se investigar o grau de concordância entre os leitores, foi feito o cálculo do coeficiente *kappa* simples (κ) isoladamente para cada sequência.

6.2.3.1 Concordância entre leitores na sequência DIR-3D

A TABELA 12 mostra os dados de concordância entre os dois leitores na interpretação das imagens na sequência DIR-3D, considerando-se apenas as lesões válidas. Coeficiente $\kappa = 0,293$.

TABELA 12 - CONCORDÂNCIA ENTRE OS LEITORES - DIR-3D

SEQUÊNCIA		LEITOR 1				
	TIPO	A	B	C	0	TOTAL
LEITOR 2	A	5	3	2	4	14
	B	5	19	9	6	39
	C	4	10	46	18	78
	0	8	11	32	48	99
	TOTAL	22	43	89	76	230

FONTE: O autor (2014)

NOTA: A) Intracorticais; B) Mistas; C) Justacorticais. $\kappa = 0,293$.

6.2.3.2 Concordância entre leitores na sequência FLAIR-3D

A TABELA 13 mostra os dados de concordância entre os dois leitores na interpretação das imagens na sequência FLAIR-3D, considerando-se apenas as lesões válidas. Coeficiente $\kappa = 0,313$.

TABELA 13 - CONCORDÂNCIA ENTRE LEITORES - FLAIR-3D

SEQUÊNCIA		LEITOR 1				
	TIPO	A	B	C	0	TOTAL
LEITOR 2	A	9	5	0	3	17
	B	1	24	7	13	45
	C	5	9	31	7	52
	0	9	16	36	55	116
	TOTAL	24	54	74	78	230

FONTE: O autor (2014)

NOTA: A) Intracorticais; B) Mistas; C) Justacorticais. $\kappa = 0,313$.

DISCUSSÃO

A extensão do dano ao córtex nos pacientes com EM e sua associação a um diagnóstico pior já é bem estabelecido. (DELUCA et al. 2015, POPESCU et al. 2015, MESSINA; PATTI 2014). Dificuldades técnicas na detecção das lesões corticais limitam nossa habilidade de compreendê-las e de usá-las no dia-a-dia da avaliação dos pacientes. (CHARD, 2014)

Em um estudo pós-morte de correlação histopatológica e imagem, a sequência DIR encontrou 17% de todas as lesões corticais prospectivamente e 36,5% retrospectivamente, embora com alta especificidade patológica.(SEEWANN et al. 2012) Este mesmo estudo também mostrou que embora as lesões subpiais (tipos III e IV) sejam as mais frequentes e extensas histologicamente, elas são as menos identificáveis por imagem. Um estudo similar anterior usando sequências convencionais de RM encontrou ainda menos lesões. (GEURTS; BÖ; et al. 2005). Um terceiro estudo pós-morte de correlação histopatológica e imagem mostrou que o número de lesões corticais identificadas por DIR é proporcional à quantidade total de lesões corticais encontradas na histologia e que o tamanho das lesões é crucial para a detecção pela RM. (SEEWANN et al. 2011).

Muitos estudos investigando a sequência DIR na avaliação de lesões corticais *in vivo* foram publicadas Geurts; Pouwels; et al. (2005), Calabrese et al. (2007 e Wattjes et al. (2007) Estes estudos mostraram a superioridade da sequência DIR sobre as sequências convencionais tais como FLAIR e T2, com níveis variando de menos de 20% até próximo a 500%, dependendo da metodologia utilizada. Entretanto, não foi encontrado nenhum estudo descrevendo a comparação de lesão por lesão na comparação do 3D-FLAIR com 3D-DIR em um equipamento de 3 Tesla.

Este estudo demonstrou uma superioridade de 12% da sequência DIR sobre FLAIR. A intensidade do campo do equipamento de RM e a comparação de lesão por lesão são duas possíveis explicações para esta baixa superioridade. O estudo que mostrou a maior vantagem de DIR sobre as demais sequências foi feito em um equipamento de 1,5 Tesla, Bagnato et al. (2006) enquanto que um outro estudo em um equipamento de 3 Tesla mostrou

uma superioridade de DIR sobre FLAIR de 17%. Wattjes et al. (2007) Talvez a sequência FLAIR beneficie-se mais com campos de alta intensidade do que DIR. Kilsdonk et al. (2013) Quanto à metodologia, a comparação lesão por lesão diminuiu a influência dos leitores e permitiu ressaltar as propriedades de cada sequência, já que uma lesão que pudesse passar despercebida em uma sequência poderia ser encontrada retrospectivamente.

A proporção de lesões intracorticais, mistas e justacorticais foi 10,45%, 30,45% e 59,1% respectivamente para DIR e 11,68%, 41,12% e 47,2%, respectivamente para FLAIR. Na literatura, estas proporções apresentam grande variação. Em alguns estudos foi demonstrada a predominância de lesões mistas e justacorticais, Geurts; Pouwels; et al. (2005) enquanto que outros estudos mostraram a predominância de lesões intracorticais. Nelson et al. (2007, 2014) Embora a seleção de pacientes e diferenças de equipamento e de metodologia influenciem a classificação das lesões corticais, a dificuldade intrínseca de classificá-las provavelmente responde pelas diferenças nestas proporções.

A concordância entre leitores também deve ser considerada. Naqueles estudos em que apenas a quantidade total de lesões é considerada, a concordância entre leitores é alta. (GEURTS et al. 2011, NIELSEN et al. 2012) Entretanto, quando as lesões são comparadas uma a uma, a concordância é geralmente baixa. Mais uma vez, a dificuldade em reconhecer o que é ou não uma lesão cortical e então classificá-la pode ser responsável por estas diferenças.

Uma das limitações deste estudo foi a espessura do corte (2 mm) na sequência DIR 3D, o que impediu atingir-se um voxel isotrópico. Alguns estudos mostraram que a maior resolução espacial da sequência *phase-sensitive inversion recovery* (PSIR) pode fornecer uma caracterização superior das lesões corticais quando comparado à sequência DIR. (NELSON et al. (2007, 2014; SETHI et al. 2012, 2013; NELSON et al. 2014, SETHI et al. 2012, 2013; e SIMON et al. 2010). Avanços técnicos na sequência DIR podem levar a uma maior resolução espacial e novos estudos de correlação de imagem com histopatologia serão necessários para investigar estas imagens com maior resolução. Outra limitação não somente deste estudo mas de todos aqueles

investigando lesões corticais na EM é a ausência de um método para a confirmação das lesões *in vivo*.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que a sequência 3D-DIR encontrou 12% a mais de lesões corticais, leucocorticais (mistas) e justacorticais do que a sequência 3D-FLAIR, com $p = 0,006$. A concordância entre leitores e entre as sequências foi baixa. Comparado à literatura, a superioridade da sequência DIR sobre a sequência FLAIR foi menor do que esperada. Já a baixa concordância entre leitores já havia sido observada anteriormente.

Estes resultados podem ser atribuídos pela metodologia de investigação de lesão por lesão, já que ela expõe as dificuldade em encontrar estas lesões, e também a dificuldade em classificar estas lesões. Naqueles estudos em que as lesões não foram avaliadas uma a uma, mas sim apenas as quantidades totais encontradas, não é possível ter certeza do que realmente está sendo avaliado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASCHERIO, A.; MUNGER, K. L.; LÜNEMANN, J. D. The initiation and prevention of multiple sclerosis. **Nature Reviews Neurology**, p. 1–11, 2012. Nature Publishing Group.

BAGNATO, F.; BUTMAN, J. A.; GUPTA, S.; et al. In vivo detection of cortical plaques by MR imaging in patients with multiple sclerosis. **American Journal of Neuroradiology**, v. 27, p. 2161–2167, 2006.

BØ, L.; VEDELER, C. A.; NYLAND, H. I.; TRAPP, B. D.; MØRK, S. J. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, v. 62, n. 7, p. 723–732, 2003.

BROWNELL, B.; HUGHES, J. T. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 25, n. 5353, p. 315–20, 1962.

CALABRESE, M.; FILIPPI, M.; GALLO, P. Cortical lesions in multiple sclerosis. **Nature reviews. Neurology**, v. 6, n. 8, p. 438–444, 2010. Nature Publishing Group.

CALABRESE, M.; GALLO, P. Magnetic resonance evidence of cortical onset of multiple sclerosis. **Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)**, v. 15, n. 8, p. 933–41, 2009.

CALABRESE, M.; MAGLIOZZI, R.; CICCARELLI, O.; et al. Exploring the origins of grey matter damage in multiple sclerosis. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 16, n. 3, p. 147–158, 2015. Nature Publishing Group.

CALABRESE, M.; ROMUALDI, C.; PORETTO, V.; et al. The changing clinical course of multiple sclerosis: A matter of gray matter. **Annals of Neurology**, v. 74, p. 76–83, 2013.

CALABRESE, M.; DE STEFANO, N.; ATZORI, M.; et al. Detection of cortical inflammatory lesions by double inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis. **Archives of Neurology**, v. 64, n. 10, p. 1416–22, 2007.

CHARD, D. Cortical lesion counts by double inversion recovery should be part of the MRI monitoring process for all MS patients: no. **Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)**, v. 20, p. 539–40, 2014.

COMPSTON, A.; COLES, A. Multiple sclerosis. **The Lancet**, 2008. Elsevier Ltd.
CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S. The clinical epidemiology of multiple sclerosis. **Neuroimaging clinics of North America**, v. 18, n. 4, p. 589–622, ix–x, 2008.

DAAMS, M.; GEURTS, J. J. G.; BARKHOF, F. Cortical imaging in multiple sclerosis: recent findings and “grand challenges”. **Current opinion in neurology**, v. 26, n. 4, p. 345–52, 2013.

DELUCA, G. C.; YATES, R. L.; BEALE, H.; MORROW, S. A. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Clinical, Radiologic and Pathologic Insights. **Brain Pathology**, v. 25, n. 62, p. 79–98, 2015.

GEURTS, J. J. G.; BÖ, L.; POuwELS, P. J. W.; et al. Cortical lesions in multiple sclerosis: combined postmortem MR imaging and histopathology. **AJNR. American journal of neuroradiology**, v. 26, n. 3, p. 572–7, 2005.

GEURTS, J. J. G.; CALABRESE, M.; FISHER, E.; RUDICK, R. A. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. **The Lancet Neurology**, v. 11, n. 12, p. 1082–1092, 2012. Elsevier Ltd.

GEURTS, J. J. G.; POuwELS, P. J. W.; UITDEHAAG, B. M. J.; et al. Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. **Radiology**, v. 236, n. 1, p. 254–60, 2005.

GEURTS, J. J. G.; ROOSENDAAAL, S. D.; CALABRESE, M.; et al. Consensus recommendations for MS cortical lesion scoring using double inversion recovery MRI. **Neurology**, v. 76, n. 5, p. 418–24, 2011.

GLAD, S. B.; AARSETH, J. H.; NYLAND, H.; RIISE, T.; MYHR, K. M. Benign multiple sclerosis: A need for a consensus. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 122, p. 44–50, 2010.

HOWELL, O. W.; REEVES, C. A.; NICHOLAS, R.; et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. **Brain : a journal of neurology**, v. 134, n. Pt 9, p. 2755–71, 2011.

KARUSSIS, D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: A critical review. **Journal of autoimmunity**, v. 48–49, p. 134–142, 2014. Elsevier Ltd.

KILSDONK, I. D.; DE GRAAF, W. L.; SORIANO, A. L.; et al. Multicontrast MR imaging at 7T in multiple sclerosis: highest lesion detection in cortical gray matter with 3D-FLAIR. **AJNR. American journal of neuroradiology**, v. 34, n. 4, p. 791–6, 2013.

KUTZELNIGG, A.; LUCCHINETTI, C. F.; STADELMANN, C.; et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. **Brain : a journal of neurology**, v. 128, n. Pt 11, p. 2705–12, 2005.

LASSMANN, H. Mechanisms of white matter damage in multiple sclerosis. **Glia**, 2014.

LUBLIN, F. D.; REINGOLD, S. C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. **Neurology**, v. 46, n. 4, p. 907–911, 1996.

LUBLIN, F. D.; REINGOLD, S. C.; COHEN, J. A.; et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. **Neurology**, v. 83, p. 278–286,

2014.

MAGLIOZZI, R.; HOWELL, O. W.; REEVES, C.; et al. A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. **Annals of Neurology**, v. 68, p. 477–493, 2010.

MESSINA, S.; PATTI, F. Gray matters in multiple sclerosis: cognitive impairment and structural MRI. **Multiple Sclerosis International**, v. 2014, p. 609694, 2014.

MILLER, T. R.; MOHAN, S.; CHOUDHRI, A. F.; GANDHI, D.; JINDAL, G. Advances in Multiple Sclerosis and its Variants: Conventional and Newer Imaging Techniques. **Radiologic clinics of North America**, v. 52, n. 2, p. 321–336, 2014.

NELSON, F.; POONAWALLA, A. H.; HOU, P.; et al. Improved identification of intracortical lesions in multiple sclerosis with phase-sensitive inversion recovery in combination with fast double inversion recovery MR imaging. **AJNR. American journal of neuroradiology**, v. 28, n. 9, p. 1645–9, 2007.

NELSON, F.; POONAWALLA, A.; DATTA, S.; WOLINSKY, J.; NARAYANA, P. Is 3D MPRAGE better than the combination DIR/PSIR for cortical lesion detection at 3 T MRI? **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 3, n. 2, p. 253–257, 2014. Elsevier.

NIELSEN, A. S.; KINKEL, R. P.; TINELLI, E.; et al. Focal cortical lesion detection in multiple sclerosis: 3 Tesla DIR versus 7 Tesla FLASH-T2. **Journal of magnetic resonance imaging : JMRI**, v. 35, n. 3, p. 537–42, 2012.

PETERSON, J. W.; BÖ, L.; MÖRK, S.; CHANG, A.; TRAPP, B. D. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. **Annals of Neurology**, v. 50, p. 389–400, 2001.

PETERSON, J. W.; BÖ, L.; MÖRK, S.; CHANG, A.; TRAPP, B. D. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. **Annals of neurology**, v. 50, n. 3, p. 389–400, 2001.

POPESCU, B. F. G.; LUCCHINETTI, C. F. Meningeal and cortical grey matter pathology in multiple sclerosis. **BMC neurology**, v. 12, n. 1, p. 11, 2012. BioMed Central Ltd.

POPESCU, V.; KLAVER, R.; VOORN, P.; et al. What drives MRI-measured cortical atrophy in multiple sclerosis? **Multiple Sclerosis Journal**, p. 1–11, 2015.

RIZVI, S. A.; COYLE, P. K. Clinical Neuroimmunology - Multiple Sclerosis and Related Disorders. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 43, p. 559, 2012.

SCALFARI, A.; KNAPPERTZ, V.; CUTTER, G.; et al. Mortality in patients with

multiple sclerosis. **Neurology**, v. 81, n. 2, p. 184–92, 2013.

SEEWANN, A.; KOOL, E.-J.; ROOSENDAAL, S. D.; et al. Postmortem verification of MS cortical lesion detection with 3D DIR. **Neurology**, v. 78, n. 5, p. 302–8, 2012.

SEEWANN, A.; VRENKEN, H.; KOOL, E.-J.; et al. Imaging the tip of the iceberg: visualization of cortical lesions in multiple sclerosis. **Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)**, v. 17, n. 10, p. 1202–10, 2011.

SELCHEN, D.; BHAN, V.; BLEVINS, G.; et al. MS, MRI, and the 2010 McDonald criteria: A Canadian expert commentary. **Neurology**, v. 79, n. Issue 23, Supplement 2, p. S1–S15, 2012.

SETHI, V.; MUHLERT, N.; RON, M.; et al. MS cortical lesions on DIR: Not quite what they seem? **PLoS ONE**, v. 8, n. 11, p. 8–12, 2013.

SETHI, V.; YOUSRY, T. A.; MUHLERT, N.; et al. Improved detection of cortical MS lesions with phase-sensitive inversion recovery MRI. , , n. 1, 2012.

SIMON, B.; SCHMIDT, S.; LUKAS, C.; et al. Improved in vivo detection of cortical lesions in multiple sclerosis using double inversion recovery MR imaging at 3 Tesla. **European radiology**, v. 20, n. 7, p. 1675–83, 2010.

TREMLETT, H.; ZHAO, Y.; RIECKMANN, P.; HUTCHINSON, M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. **Neurology**, v. 74, n. 24, p. 2004–15, 2010.

WATTJES, M. P.; LUTTERBEY, G. G.; GIESEKE, J.; et al. Double inversion recovery brain imaging at 3T: diagnostic value in the detection of multiple sclerosis lesions. **AJNR. American journal of neuroradiology**, v. 28, n. 1, p. 54–9, 2007.

ANEXOS

PROJETO DE PESQUISA

Título: AVALIAÇÃO DA SEQUÊNCIA DOUBLE INVERSION-RECOVERY NA IDENTIFICAÇÃO DE LESÕES EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA

Área Temática:

Área 9. A critério do CEP.

Versão: 2

CAAE: 04792912.2.0000.0096

Pesquisador: Arnolfo de Carvalho Neto

Instituição: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do
Paraná

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 113.337

Data da Relatoria: 02/10/2012

Apresentação do Projeto:

Estudar a sensibilidade da sequência double inversion-recovery (DIR) para identificar lesões corticais, na fossa posterior e na medula cervical alta em pacientes portadores de esclerose múltipla, comparada com a sequência fluid attenuated inversion-recovery (FLAIR), considerada atualmente a mais sensível, utilizando equipamento de RM de alto campo (3T).

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a importância da sequência DIR para acelerar o diagnóstico de EM, ao preencher mais precocemente os critérios diagnósticos de EM, pela sua maior sensibilidade para identificar lesões corticais, da fossa posterior e da medula cervical, o que deve permitir o início mais precoce da terapêutica capaz de modificar a evolução natural da doença.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

não há riscos envolvidos

Benefícios:

Identificar maior número de lesões corticais e medulares que permitam acelerar o diagnóstico e o início precoce do tratamento específico

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Neste estudo de casos serão avaliados 30 pacientes portadores de EM na forma surto-remissão, com diagnóstico estabelecido seguindo os critérios internacionais, após a assinatura do termo de consentimento informado. Estes pacientes serão examinados no serviço de imagem DAPI.

Três neurorradiologistas experientes na interpretação de imagens de EM farão a análise das imagens em mídia digital.

Cronograma de Execução

Recrutamento e exame dos Sujeitos 01/10/2012 01/05/2013

Obtenção de Resultados 01/05/2013 01/06/2013

Discussão e Análise de Resultados 01/06/2013 31/12/2013

Identificação de Orçamento Tipo Valor em Reais (R\$)

Orçamento Financeiro

30 Exames de Ressonância Magnética Cerebral

(R\$800,00)

Outros R\$ 24.000,00

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br

Neste estudo de casos serão avaliados 30 pacientes portadores de EM na forma surto-remissão, com diagnóstico estabelecido seguindo os critérios internacionais, após a assinatura do termo de consentimento informado. Estes pacientes serão examinados no serviço de imagem DAPI.

Três neurorradiologistas experientes na interpretação de imagens de EM farão a análise das imagens em mídia digital.

Cronograma de Execução

Recrutamento e exame dos Sujeitos 01/10/2012 01/05/2013

Obtenção de Resultados 01/05/2013 01/06/2013

Discussão e Análise de Resultados 01/06/2013 31/12/2013

Identificação de Orçamento Tipo Valor em Reais (R\$)

Orçamento Financeiro

30 Exames de Ressonância Magnética Cerebral

(R\$800,00)

Outros R\$ 24.000,00

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos de apresentação obrigatória estão de acordo com as normas.

Inclusive a carta de encaminhamento do trabalho ao coordenador foi feita correção e está adequada.

Recomendações:

Estudo de acordo com as normas do CEP.

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Atendidas as pendências projeto pode ser considerado Aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



CURITIBA, 02 de Outubro de 2012

Assinado por:
Renato Tambara Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br

Escala de Incapacidade Funcional Expandida (EDSS)

SISTEMAS FUNCIONAIS

Funções Piramidais

- 0. Normal
- 1. Sinais anormais sem incapacidade motora
- 2. Incapacidade mínima
- 3. Paraparesia discreta ou moderada, hemiparesia ou monoparesia grave
- 4. Paraparesia ou hemiparesia acentuada, quadriparesia moderada ou monoplegia
- 5. Paraplegia, hemiplegia ou quadriparesia acentuada
- 6. Quadriplegia
- V. Desconhecido

Funções Cerebelares

- 0. Normal
- 1. Sinais anormais sem incapacidade
- 2. Ataxia discreta em qualquer membro
- 3. Ataxia moderada do tronco ou de membros
- 4. Incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia
- V. Desconhecido

Funções do Tronco Cerebral

- 0. Normal
- 1. Somente sinais anormais
- 2. Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve
- 3. Nistagmo grave, paresia extraocular acentuada ou incapacidade moderada de outros nervos cranianos
- 4. Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada
- 5. Incapacidade de deglutir ou de falar
- V. Desconhecido

Funções Sensitivas

0. Normal

1. Diminuição de sensibilidade ou da estereognosia em 1-2 membros
2. Diminuição discreta de tato, da dor ou da sensibilidade posicional; e/ou diminuição moderada da sensibilidade vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3 ou 4 membros
3. Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, e/ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor, e/ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros
4. Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros, ou diminuição moderada de tato ou dor e/ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros
5. Perda da sensibilidade de 1-2 membros; ou moderada da diminuição de tato ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça

V. Desconhecido

Funções Vesicais

0. Normal

1. Sintomas urinários sem incontinência
2. Incontinência < ou igual a uma vez por semana
3. Incontinência > ou igual a uma vez por semana
4. Incontinência diária ou mais que 1 vez por dia
5. Cateterização contínua
6. Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal

V. Desconhecido

Funções intestinais

0. Normal

1. < obstipação diária e sem incontinência
2. Obstipação diária sem incontinência
3. Obstipação < uma vez por semana

4. Incontinência > uma vez por semana mas não diária
5. Sem controle de esfíncter retal
6. Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal
- V. desconhecido

Funções Visuais

0. Normal
1. Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30
2. Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59
3. Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99
4. Pior olho com diminuição acentuada dos campos e AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ao menor que 20/60
5. Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ao menor que 20/60
6. Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60
- V. Desconhecido

Funções mentais

0. Normal
1. Alterações apenas do humor
2. Diminuição discreta da mentação
3. Diminuição normal da mentação
4. Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebral crônica)
5. Demência ou grave síndrome cerebral crônica
- V. Desconhecido

Outras funções

0. Nenhuma
1. Qualquer outro achado devido à EM
2. Desconhecido

PONTUAÇÃO DA ESCALA EDSS

Escore	Características	
0	Exame neurológico normal (todos os SF grau 0; cerebral, grau 1 aceitável)	
1,0	Sem incapacidade (1 SF grau 1)	
1,5	Sem incapacidade (2 SF grau 1)	
2,0	Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
2,5	Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
3,0	Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3/4 SF grau 2, outros grau 0 ou 1). Deambulando plenamente.	
3,5	Deambulação plena, com incapacidade moderada em 1SF (1 SF grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1)	
4,0	Deambulação plena até 500 m sem ajuda ou descanso (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
4,5	Deambulação plena até 300 m sem ajuda ou descanso. Com alguma limitação da atividade ou requer assistência mínima (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
5,0	Deambulação até 200 m sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias (equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinação de graus menores excedendo o escore 4.0)	
5,5	Deambulação até 100 m sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (equivalentes são 1SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4.0)	
6,0	Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	
6,5	Assistência bilateral (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	
7,0	Não anda 5 m mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere-se da cadeira para cama (equivalentes são combinações com mais que 1 SF 4+, ou piramidal grau 5 isoladamente)	
7,5	Consegue andar apenas poucos passos. Restrito à cadeira de rodas. Necessita ajuda para se transferir (equivalentes são combinações com mais que 1 SF grau 4+)	
8,0	Restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções de autocuidado; bom uso dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)	
8,5	Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidado e dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)	
9,0	Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar, não come, não deglute (equivalentes à maioria de SF grau 4+)	
9,5	Paciente totalmente incapacitado no leito. Não comunica, não come, não deglute (equivalentes são quase todos de SF grau 4+)	
10	Morte por esclerose múltipla	

CRITÉRIOS DE MCDONALD - 2010

Apresentação clínica	Dados adicionais necessários
<ul style="list-style-type: none"> - Dois ou mais ataques <i>mais</i> - Evidência clínica de duas ou mais lesões <i>ou</i> evidência clínica de uma lesão com histórico clínico de um ataque anterior 	Nenhum
<ul style="list-style-type: none"> - Dois ou mais ataques <i>mais</i> - Evidência clínica de uma lesão 	Disseminação no espaço, demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> - Presença simultânea de lesões com e sem realce pelo gadolínio <i>ou</i> - Uma nova lesão em T2 e/ou lesão com realce com gadolínio no seguimento <i>ou</i> - Esperar um novo ataque
<ul style="list-style-type: none"> - Um ataque <i>mais</i> - Evidência clínica de uma lesão 	Disseminação <i>no tempo e no espaço</i> Espaço: Uma ou mais lesão em T2 em pelo menos quatro das regiões típicas para a EM <i>ou</i> Esperar um novo ataque Tempo Presença simultânea de lesões com e sem realce pelo gadolínio <i>ou</i> Uma nova lesão em T2 e/ou lesão com realce com gadolínio no seguimento <i>ou</i> Esperar um novo ataque
Progressão insidiosa de quadro sugestivo de EM	Um ano de progressão <i>mais</i> dois dos três abaixo: <ul style="list-style-type: none"> Evidência de disseminação no espaço em regiões características para a EM Evidência de disseminação no espaço na medula espinhal, com mais de duas lesões LCR positivo para bandas oligoclonais e/ou aumento do IgG

QUADRO 1 - CRITÉRIOS DE MCDONALD PARA O DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA - FONTE – Pohl *et al*, 2011.